

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 30 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460029

研究課題名(和文) 遷移金属触媒を用いるアルキル化 - カルボキシル化反応の開発

研究課題名(英文) Alkylative Carboxylation Catalyzed by Transition Metal Catalysts

研究代表者

瀧本 真徳 (Takimoto, Masanori)

国立研究開発法人理化学研究所・侯有機金属化学研究室・専任研究員

研究者番号：50312377

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：カルボメタル化反応を基盤とするアルキル化 - カルボキシル化反応の開発を検討し、[(IPr)CuCl]を触媒として用いると、イナミド及びアレナミドに対しジアルキル亜鉛試薬と二酸化炭素が位置選択的に付加し、デヒドロアミノ酸骨格を持つカルボン酸誘導体を与えることを見いだした。また銅(I)アセチルアセトネート触媒として用いると、ハロゲン化アルキル亜鉛試薬を用いてカルボ亜鉛化とカルボキシル化反応を逐次的に行うことで同様の反応が達成できることを見だし、官能基を有するアルキル基の導入を伴うカルボキシル化反応の開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：The alkylative carboxylation of ynamides and allenamides with dialkylzinc reagents and carbon dioxide using a NHC-copper catalyst has been achieved. A variety of ynamides and allenamides undergo this transformation under mild conditions to afford the corresponding unsaturated carboxylic acids, which contain the dehydroamino acid skeleton. The present alkylative carboxylation formally consists of Cu-catalyzed carboxylation of ynamides with dialkylzinc reagents with the subsequent nucleophilic carboxylation of the resulting alkenylzinc species with carbon dioxide. It was also found that the carboxylation of ynamides or allenamides with alkylzinc halides and the subsequent carboxylation of the resulting alkenyl zinc species proceed smoothly in the presence of copper(I) acetylacetonate as the catalyst. In this stepwise transformation, alkylzinc halides bearing functional groups can be used to introduce a functionalized alkyl group to the carboxylation products.

研究分野：有機合成化学

キーワード：銅触媒 二酸化炭素 有機亜鉛 カルボン酸 デヒドロアミノ酸 イナミド アレナミド カルボメタル化

1. 研究開始当初の背景

二酸化炭素(CO₂)は天然に豊富に存在し、安価で入手容易な炭素源である。また、枯渇性の化石資源由来のCO₂が廃棄物として大量に放出されている状況から、これを再生可能な資源として利用することは、持続的に発展可能な人類社会を構築する上で、重要な課題の一つである。

有機合成化学的な観点から考えると、CO₂は既に官能基化されたC1ユニットとして興味深い化合物であり、有機物に炭素-炭素結合を介して取り込むことにより、CO₂によって一炭素増炭されたカルボン酸を得ることができる。特に、近年は遷移金属錯体を反応促進剤または触媒として用いて炭素-炭素多重結合にCO₂を付加させ、カルボン酸を得る反応の開発が活発に進められている。このような反応では、C-C多重結合の一方の炭素上に、CO₂がカルボキシル基として付加し、その際、もう一方の炭素上にも他の原子団を付加させる、多成分付加型のカルボキシル化反応を開発することが可能と考えられる。しかし、近年、ヒドリド(H⁻)を形式的に付加させる「還元カルボキシル化」反応は報告例が多いものの、アルキル基を直接C-C形成反応を介してCO₂と同時に導入する「アルキル化-カルボキシル化」反応の報告例は非常に少なく、化学量論量のニッケルを必要とする反応や、メチル基の付加を伴う反応など限られた範囲に留まっていた。

2. 研究の目的

先に述べたように、遷移金属触媒を利用した不飽和化合物の「アルキル化-カルボキシル化反応」の報告例は非常に少なく、新たな方法論を開発する余地が大きく残されていた。本研究では、炭素-炭素多重結合に遷移金属触媒を介して有機金属種を付加させるカルボメタル化反応を基盤とした方法論カルボキシル化反応へと展開し、有機金属種上のアルキル基及びCO₂を不飽和化合物へと同時に付加させることが可能なアルキル化-カルボキシル化反応を開発する。また官能基を持つアルキル化など、広い範囲のアルキル基の導入が可能な反応の開発を目指した。

3. 研究の方法

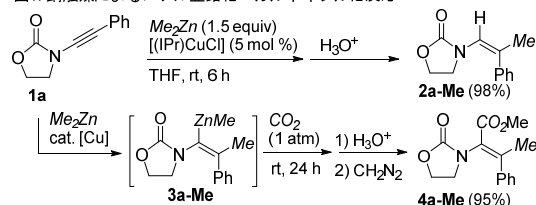
申請者は最近、Zr触媒やSc触媒を用いてアルキンとMe₃Al間でメチルアルミニ化反応を行った後、生成したビニルアルミニウム種を触媒量の[(IPr)CuCl]存在下に1気圧のCO₂と反応させると速やかにカルボキシル化反応が進行し、形式的なメチル化-カルボキシル化反応が達成されることを報告した。そこで、より広範囲なアルキル基を持つ試薬の入手が可能な有機亜鉛種を用いたカルボ亜鉛化反応をカルボキシル化反応へ展開することを検討した。また、高度に置換されたα,β-デヒドロアミノ酸誘導体の合成を念頭

に、官能基化されたアルキン誘導体であるイナミドや類縁するアレン誘導体であるアレナミドを基質として用いた検討を行う。

4. 研究成果

(1) ジアルキル亜鉛をアルキル化剤とするイナミドのアルキル化-カルボキシル化反応
アルキンのsp炭素に電子吸引基を持つ窒素原子が置換したイナミドは、官能基化されたアルキン誘導体として各種遷移金属触媒反応における魅力的な基質となっている。このイナミドに対し、アルキル化-カルボキシル化反応が進行するならば、多置換α,β-デヒドロアミノ酸誘導体の有用な合成法になり得ると期待された。そこで、イナミドのカルボメタル化反応を基盤とするカルボキシル化反応を開発すべく、まずイナミド**1a**のカルボメタル化反応について検討したところ、Me₂Znをアルキル化剤として用いた場合において、5 mol %の[(IPr)CuCl]存在下にメチル亜鉛化反応が位置選択的に進行し、**2a-Me**が高収率で得られることを見いだした(図1上)。さらに、メチル亜鉛化反応終了後、反応溶液を一気圧のCO₂雰囲気下に付すと、生成した**3a-Me**のカルボキシル化反応が円滑に進行し、エステル化を経て目的とするα,β-デヒドロ-β-アミノ酸エステル**4a-Me**が95%の収率で得られた(図1下)。

図1. 銅触媒によるメチル亜鉛化-カルボキシル化反応

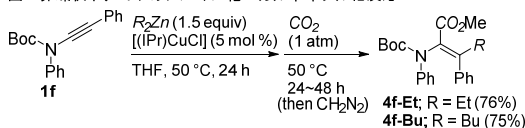


さらに、アルキル化及びカルボキシル化反応は完全に one-pot で行うことが可能であり、**1a**とMe₂Znを5 mol %の[(IPr)CuCl]を用いてCO₂雰囲気下に50℃にて反応させることで、**4a-Me**を収率93%で得た(表1, run 1)。また、本反応にはEt₂ZnやBu₂Znといったβ-水素を持つジアルキル亜鉛も利用可能であり、β-水素脱離を伴うことなく、対応するアルキル基が導入された生成物が得られる(runs 2 and 3)。また、本触媒系はアルキン部にアルキル置換基を持つイナミドや(runs 4-6) Evansのキラルオキサゾリジノン構造を持つイナミド(runs 7 and 8)、**1f**のような非環状イナミドにも適用可能であった(図2)。

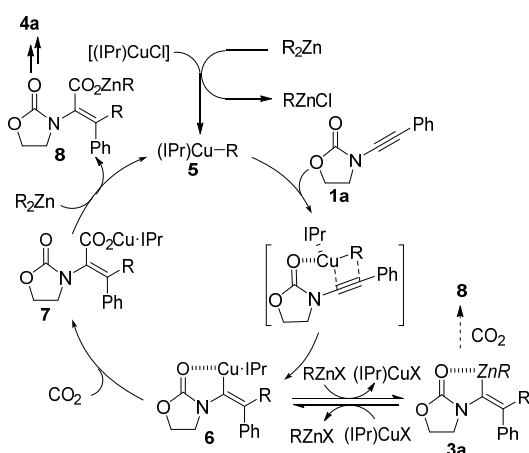
表1. 環状イナミドのアルキル化-カルボキシル化反応

run	R ¹	R ²	R ₂ Zn	time	4, yield (%)
1	Ph	H	Me ₂ Zn	24	93
2	Ph	H	Et ₂ Zn	24	92
3	Ph	H	Bu ₂ Zn	24	93
4	-(CH ₂) ₂ Ph	H	Me ₂ Zn	19	96
5	-(CH ₂) ₂ Ph	H	Et ₂ Zn	24	97
6	-(CH ₂) ₃ OTBDPS	H	Et ₂ Zn	24	96
7	Ph	Bn	Me ₂ Zn	48	97
8	-(CH ₂) ₂ Ph	Bn	Et ₂ Zn	24	95

図2. 非環状イナミドのアルキル化-カルボキシル化反応



本反応では、まず[(IPr)CuCl]とジアルキル亜鉛の反応によってアルキル銅5が生成すると考えられる。続いて、イナミドのカルボニルに配位する構造を経て、5の銅-炭素結合にイナミドの炭素-炭素三重結合が挿入しビニル銅6が生成する。6は反応系内ではビニル亜鉛種3aと平衡にあるが、IPr配位子の効果などから、CO₂との反応は主として6から進行し、銅カルボキシレート7を与えると考えられる。7はジアルキル亜鉛とのトランスメタル化によってアルキル銅5を再生すると共に、亜鉛カルボキシレート8を与える。8は後処理において加水分解され対応するカルボン酸へと変換される。

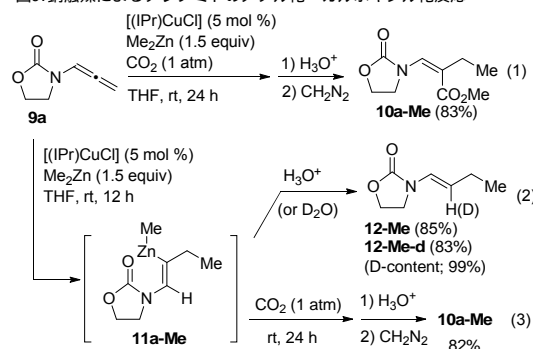


(2) ジアルキル亜鉛をアルキル化剤とするアレンアミドのカルボキシル化反応

アレンの sp² 炭素の一方に、電子吸引基で保護された窒素原子が接続した構造を持つアレンアミドは、官能基化されたアレン誘導体として興味深い化合物である。本研究者は先に述べた[(IPr)CuCl]を触媒として用いる反応系が末端アレンアミドのアルキル化-カルボキシル化反応にも有効であることを見いだした。即ち、アレンアミド9aを5 mol %の[(IPr)CuCl]存在下、Me₂Zn及び一気圧のCO₂

と室温にて反応させたところ、アレンアミドの末端炭素にメチル基が、中心炭素にカルボキシル基が付加する形で位置および立体選択的に反応が進行し、α,β-デヒドロ-β-アミノ酸エステル構造を持つ10aを収率83%で得ることができた(図3, 式1)。9aとMe₂Znのみを窒素雰囲気下に反応させるとメチル化体12-Meが、また、反応溶液を重水で処理すると重水素化体12-Me-dが収率良く得られ(式2)。さらにこの反応溶液をCO₂雰囲気下に置くとカルボキシル化体10a-Meが得られることから(式3)、このアレンアミドにおいても銅触媒によるカルボメチル化によるビニル亜鉛種11a-Meの生成を経て反応が進行していることがわかった。

図3. 銅触媒によるアレンアミドのメチル化-カルボキシル化反応



本系においてもアルキル化剤として、Et₂Zn及びBu₂Znを用いることで-脱離を伴うことなくエチル基やブチル基の導入が可能であり、さらに本手法は様々な環状アレンアミド、非環状アレンアミドに適用することが可能であった(表2)。

表2. アレンアミドのアルキル化-カルボキシル化反応

b	a	b
b	b	b
<p>^a at room temperature. ^b at 50 °C.</p>		

(3) ハロゲン化アルキル亜鉛をアルキル化剤とするイナミド及びアレンアミドのアルキル化-カルボキシル化反応

ハロゲン化アルキル亜鉛(RZnX, X = Cl, Br, I)は対応するハロゲン化アルキルと金属亜鉛の反応により容易に調製可能であり、反応性が緩和であることから高い官能基共存性を示し、エステル基などの官能基を持つハロゲン化アルキル亜鉛試剤の調製も可能である。そこで、イナミド及びアレンアミド

ドのアルキル化 - カルボキシル化反応において導入可能なアルキル基の適応範囲を拡大すべく、ハロゲン化アルキル亜鉛を用いた反応を検討した。

まず、イナミドのアルキル化 - カルボキシル化反応について、これまで用いていた [IPr]CuCl を用いる反応系を試みたところ、カルボ亜鉛化反応段階における活性が低く、ハロゲン化アルキル亜鉛を用いた反応には不適格であった。そこで、触媒、反応条件等を種々検討した結果、Cu(acac)₂ を触媒として用いるとカルボ亜鉛化が円滑に進行することがわかり、カルボ亜鉛化とカルボキシル化反応を DMF 中、LiCl の共存に段階的に実施することでアルキル化 - カルボキシル化反応を進行させることを見いだした (表 3、イナミド **1d** の例)。LiCl はカルボキシル化反応を円滑に進行させるために必須であった。本反応系では導入するアルキル基上にはエステル基などの官能基が共存可能である。

表3. RZnXを用いるイナミドのアルキル化 - カルボキシル化反応

run	RZnX	Cu(acac) ₂ (mol%)	T (°C)	time (h)	product (yield)
1		35	50	48	 (77%)
2		25	60	24	 (79%)
3		25	60	24	 (76%)
4		25	60	24	 (85%)

さらに、アレナミドのアルキル化 - カルボキシル化反応も検討したところ、やはり、Cu(acac)₂ を触媒として用い、DMF 中 LiCl 共存化にカルボ亜鉛化とカルボキシル化を逐次的に実施することでハロゲン化アルキル亜鉛をアルキル化剤とするアルキル化 - カルボキシル化反応が可能であった。この反応でも官能基を持つアルキル基を含む、広範囲な置換基の導入が可能である (表 4、アレナミド **9a** の例)。

表4. RZnBrを用いるアレナミドのアルキル化 - カルボキシル化反応

run	RZnBr	product	yield (%)
1			68
2			76
3			80
4			70

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

Atsushi Ueno, Masanori Takimoto and Zhaomin Hou; Synthesis of 2-aryloxy butenoates by coppercatalysed allylic C-H carboxylation of allyl aryl ethers with carbon dioxide. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2370–2375. (査読有)
DOI: 10.1039/C7OB00341B

Sandeep Suryabhan Gholap, Masanori Takimoto, and Zhaomin Hou; Regioselective Alkylative Carboxylation of Allenamides with Carbon Dioxide and Dialkylzinc Reagents Catalyzed by an N-Heterocyclic Carbene-Copper Complex. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8547–8552. (査読有)
DOI: 10.1002/chem.201601162

Masanori Takimoto, Sandeep Suryabhan Gholap, Zhaomin Hou; Cu-Catalyzed Alkylative Carboxylation of Ynamides with Dialkylzinc Reagents and Carbon Dioxide. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 15218–15223. (査読有)
DOI: 10.1002/chem.201502774

Atsushi Ueno, Masanori Takimoto, Wylie W. N. O, Masayoshi Nishiura, Takao Ikariya, and Zhaomin Hou; Copper-Catalyzed Formal C-H Carboxylation of Aromatic Compounds with Carbon Dioxide through Arylaluminum Intermediates. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 1010–1016. (査読有)
DOI: 10.1002/asia.201403247

[学会発表] (計 10 件)

瀧本真徳, 上野篤史, 侯召民; 銅触媒と二酸化炭素によるアリルアリアルエーテルのアリル位 C-H カルボキシル化反応を用いた α -アリルオキシブテン酸類

の合成, 第 63 回有機金属討論会 (2016 年 9 月 15 日), 早稲田大学西早稲田キャンパス (新宿)

瀧本真徳, Sandeep Suryabhan Gholap, 侯召民; 銅触媒によるジアルキル亜鉛試薬と二酸化炭素を用いたイナミドおよびアレナミドのアルキル化 - カルボキシル化反応, 第 5 回 JACI/GSC シンポジウム (2016 年 6 月 3 日), ANA クラウンプラザホテル神戸 (神戸)

瀧本真徳, 上野篤史, 侯召民; 銅触媒によるアリールアリルエーテルの形式的 C-H カルボキシル化反応を用いた高位置選択的な (2-アリールオキシ)-2-及び 3-ブテン酸の合成, 日本化学会第 96 春季年会 (2016 年 3 月 25 日), 同志社大学京田辺キャンパス (京田辺)

Sandeep Suryabhan Gholap, Masanori Takimoto, Zhaomin Hou; Copper-Catalyzed Alkylative Carboxylation of Ynamides and Allenamides with Functionalized Alkylzinc Halides and Carbon Dioxide, 日本化学会第 96 春季年会 (2016 年 3 月 24 日), 同志社大学京田辺キャンパス (京田辺)

Sandeep Suryabhan Gholap, 瀧本真徳, 侯召民; NHC 銅触媒によるジアルキル亜鉛試薬と二酸化炭素を利用したアレナミドの位置および立体選択的亜アルキル化 - カルボキシル化反応, 第 62 回有機金属討論会 (2015 年 9 月 9 日), 関西大学千里山キャンパス (吹田)

上野篤史, 瀧本真徳, 侯召民; 脱プロトン化を經由する銅触媒による選択的アリル位 C-H 結合のカルボキシル化反応, 日本化学会第 95 春季年会 (2015 年 3 月 26 日), 日本大学理工学部船橋キャンパス (船橋)

Sandeep Suryabhan Gholap, Masanori Takimoto, Zhaomin Hou; Highly Regioselective Alkylative Carboxylation of Allenamide with CO₂ and Dialkylzinc Reagents Catalyzed by NHC-Copper Complex, 日本化学会第 95 春季年会 (2015 年 3 月 26 日), 日本大学理工学部船橋キャンパス (船橋)

Masanori Takimoto, Sandeep Suryabhan Gholap, Zhaomin Hou; Cu-Catalyzed Alkylative Carboxylation of Ynamides with Diorganozinc Reagents and Carbon Dioxide, ICCEOAC-9/ NICCEOAC-5 (2014 年 12 月 4 日), Eastin Hotel (Petaling Jaya, Malaysia)

Masanori Takimoto, Sandeep Suryabhan Gholap, Zhaomin Hou; Alkylative carboxylation of Ynamides with organozinc Reagents and Carbon Dioxide Catalyzed by a NHC-Copper Complex, ICOMC26 (2014 年 7 月 14 日),

Hotel Royton Sapporo (札幌)

Atsushi Ueno, Masanori Takimoto, Takao Ikariya, Zhaomin Hou; Cu-Catalyzed Carboxylation of Aryl Aluminum Species Generated by Deprotonative C-H Bond Cleavage, COMC26 (2014 年 7 月 15 日), Hotel Royton Sapporo (札幌)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.riken.jp/lab-www/organometallic/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

瀧本 真徳 (TAKIMOTO, Masanori)

国立研究開発法人理化学研究所・侯有機金属化学研究室・専任研究員

研究者番号: 503112377

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし